

University of Groningen

## Rhythm control strategies for symptomatic atrial fibrillation

Hemels, Martin Eric Willem

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2007

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Hemels, M. E. W. (2007). *Rhythm control strategies for symptomatic atrial fibrillation*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Boezemfibrilleren is een zeer frequent voorkomende hartritmestoornis en daardoor een belangrijk klinisch probleem. Onder de westerse bevolking is de kans op boezemfibrilleren bij mensen ouder dan 55 jaar 20-25% en op dit moment treft boezemfibrilleren alleen al in Nederland ongeveer 300.000 mensen. Tijdens boezemfibrilleren is er sprake van een snelle elektrische activatie van de hartboezems, waardoor de spiercellen 400-600 keer per minuut geactiveerd worden. Gelukkig heeft de boezem-kamerknoop een 3-4 keer vertragende werking, maar toch leidt dit tot een onregelmatige en te snelle hartkamerfrequentie. Meestal wordt boezemfibrilleren veroorzaakt door een onderliggende ziekte, zoals vaak reeds lang bestaande hoge bloeddruk, hartfalen, vernauwing van de kransslagaders, hartkleplijden of een te snel werkende schildklier. Bij een minderheid van de patiënten wordt geen oorzaak gevonden, 'lone' boezemfibrilleren genaamd. De ritmestoornis kan klachten geven als hartkloppingen, kortademigheid, vermoeidheid, druk op de borst en een onrustig of angstig gevoel, met als gevolg een vermindering van de kwaliteit van leven. Boezemfibrilleren kan bovendien leiden tot het optreden van een beroerte (herseninfarct). Dit wordt mede veroorzaakt door stolselvorming van traag stromend bloed in de linker boezem, dat via de bloedbaan in de hersenen terecht kan komen. Vooral patiënten met bijkomende risicofactoren voor stolselvorming, zoals een eerdere beroerte, hogere leeftijd, hoge bloeddruk, hartfalen, hartkleplijden en suikerziekte (diabetes), hebben een verhoogd risico en zullen veelal, ongeacht het hartritme, ter preventie blijvend bloedverduunners moeten gebruiken. Verder kan boezemfibrillen aanleiding geven tot de ontwikkeling een verminderde pompfunctie en/of het optreden dan wel verergeren van hartfalen.

In de inleiding, **hoofdstuk 1**, worden naast de elektrofysiologische en pathofysiologische achtergronden de (socio-economische) gevolgen van boezemfibrilleren beschreven, evenals de verschillende mogelijkheden van behandeling. Recente studies hebben aangetoond dat bij patiënten met persisterend (aanhoudend) boezemfibrilleren zonder dat zij hiervan substantiële klachten ervaren, ritmecontrole (streven naar het normale sinusritme) als behandeling geen voordeel biedt ten opzichte van frequentiecontrole (vertragen van de snelle hartkamerfrequentie). Ritmecontrole heeft echter de voorkeur boven frequentiecontrole bij patiënten die (veel) klachten ervaren van de ritmestoornis. Ondanks het feit dat vooral niet-medicamenteuze behandeling de laatste 10 jaar een enorme ontwikkeling heeft doorgemaakt, is het succes van ritmecontrole nog niet optimaal. In dit proefschrift worden de resultaten van klinisch onderzoek naar zowel medicamenteuze (deel I) als niet-medicamenteuze (deel II) behandelingsstrategieën beschreven met als doel een bijdrage te leveren aan meer optimale

ritmecontrole.

In deel I, **hoofdstuk 2**, wordt de 'VERDICT-NHS'-studie (ondersteund door de Nederlandse Hartstichting) beschreven. Deze studie onderzocht of verapamil in vergelijking met digoxine, en een acute versus routine stroomstoot (cardioversie) strategie voor persisterend boezemfibrilleren, bijdragen aan meer succesvol behoud van sinusritme. Digoxine (digitalis; vingerhoedskruid) en verapamil (een calciumantagonist) zijn, net als bètablockers, middelen die de geleiding van de boezem-kamerknoop remmen om zodoende de hartkamerfrequentie te vertragen. Echter, in tegenstelling tot verapamil verhoogt digoxine het calciumgehalte van de hartcel, wat de aanpassing van de hartboezemcellen aan het boezemfibrilleren bevordert, een proces wat 'remodeling' wordt genoemd. De eerste hypothese was dat verapamil (eventueel in combinatie met sotalol of amiodaron) door middel van blokkade van de L-type calciumkanalen de instroom van calcium de hartcel in vermindert, waardoor het aanpassingsproces wordt vertraagd en de kans op opnieuw boezemfibrilleren afneemt. De tweede hypothese was dat blokkade van aanpassing van de boezemspiercellen, door het zo snel mogelijk toepassen van een stroomstoot in geval van opnieuw boezemfibrilleren, bijdraagt aan beter behoud van sinusritme. Helaas bleek verapamil het behoud van sinusritme niet te verbeteren. Wel bleek behandeling met alleen digoxine (niet in combinatie met een bètablocker) slechter dan verapamil. Onze conclusie is dan ook dat digoxine monotherapie niet geïndiceerd is wanneer sinusritme nagestreefd wordt. Daarnaast had het acuut toepassen van een stroomstoot in geval van opnieuw boezemfibrilleren geen effect op behoud van sinusritme op de langere termijn.

In **hoofdstuk 3** werd de effectiviteit van meerdere stroomstoten en medicamenten bij patiënten met chronisch hartfalen en nieuw ontdekt boezemfibrilleren onderzocht. Juist deze patiënten zouden namelijk baat kunnen hebben bij herstel en behoud van sinusritme met een goede pompfunctie van de hartboezems ('atrial kick'). Uit deze studie bleek dat het moeilijk is met de huidige medicamenten sinusritme te behouden. Bij een selectie van patiënten met chronisch hartfalen en frequent terugkerend symptomatisch boezemfibrilleren ondanks medicamenteuze behandeling kan de toepassing van atriale katheterablatie, het wegbranden van weefsel van belang voor het onderhouden van boezemfibrilleren, mogelijk in de toekomst uitkomst bieden. De effectiviteit van katheterablatie bij deze patiënten wordt op dit moment nog onderzocht.

In deel II worden de resultaten beschreven van studies naar de effectiviteit van hartstimulatie en de originele maze (doolhof) open hartoperatie bij patiënten zonder onderliggende hartziekte(n), maar met klachten van boezemfibrilleren ondanks medicamenteuze ritmecontrole behandeling met of zonder stroomstoten. Daarnaast werd

onderzocht wat de voornaamste factoren zijn die de keuze voor een niet-medicamenteuze behandeling bepalen. Hoewel het stimuleren van de hartboezem succesvol is gebleken als behandeling van patiënten met boezemfibrilleren én een te traag hartritme (en dus een noodzaak tot hartstimulatie, ook wel pacen genoemd), is het tot op heden niet bekend of ook patiënten zonder een te traag hartritme hier baat bij hebben. Moderne pacemakers bevatten naast de mogelijkheid om 'het deel van de tijd in boezemfibrilleren' te registreren bovendien speciale instellingen welke zouden kunnen bijdragen aan het voorkómen van boezemfibrilleren. Met deze instellingen wordt getracht de uitlokkers (triggers), zoals boezemextrasystolen en een plotselinge vertraging van het hartritme, te voorkomen en daarmee mogelijk ook het ontstaan van aanpassingen van het boezemspierweefsel te vertragen. Uit onze onderzoeken beschreven in de **hoofdstukken 4 en 5**, waaronder de 'FACET'-studie, bleek hartstimulatie samen met medicamenteuze behandeling een significante vermindering van boezemfibrilleren te kunnen geven, in het bijzonder bij patiënten met paroxysmaal (aanvalsgewijs) boezemfibrilleren die in het boezemtussenschot gestimuleerd werden. Volledig boezemfibrilleren-vrij werden de patiënten echter niet. Bovendien toonde de 'FACET'-studie geen effect op de kwaliteit van leven en de mate van klachten, mogelijk vanwege het feit dat er ondanks een vermindering van het aantal aanvallen nog wel steeds boezemfibrilleren optrad. Onze conclusie is, mede gezien de inmiddels bewezen effectiviteit van atriale katheterablatie (met kans op genezing), dat voor patiënten met klachten van boezemfibrilleren zonder een te traag hartritme hartstimulatie op dit moment geen behandeling van eerste keuze is wanneer medicamenteuze behandeling met of zonder stroomstoten faalt. In **hoofdstuk 6** worden de lange termijn uitkomsten van patiënten zonder structurele hartziekte die in ons ziekenhuis de maze operatie hebben ondergaan beschreven. Het bleek dat na een vervolgperiode van bijna 5 jaar maar liefst 86% van de patiënten 'vrij' van boezemfibrilleren was. Het overgrote deel van de patiënten gebruikte geen medicijnen meer en gaf achteraf aan de, toch ingrijpende, open hartoperatie zeker ook anderen te kunnen aanbevelen. In **hoofdstuk 7** werd onderzocht welke factoren van invloed zijn op de keuze een niet-medicamenteuze behandeling van boezemfibrilleren te ondergaan. In deze analyse werden ook psychologische factoren meegenomen. Een jonge leeftijd (<55 jaar), het frequente optreden van klachten van boezemfibrilleren en het falen van medicamenten bleken voornamelijk van invloed op de keuze voor een niet-medicamenteuze ritmecontrole behandeling.

In de discussie van dit proefschrift (**hoofdstuk 8**) worden de resultaten van onze studies vergeleken met de wetenschappelijke literatuur en andere huidige ritmecontrole behandelingen, waaronder atriale katheterablatie. Tevens worden toekomstontwikkelingen besproken. Frequentiecontrole is een goede behandeling voor veel patiënten. Ritmecontrole

zal echter moeten verbeteren voor de groep patiënten die baat heeft bij sinusritme. Hiertoe is het belangrijk vroeg te starten met behandeling van de onderliggende ziekte(n), én boezemfibrilleren tijdig te behandelen. Naast een verbetering van de huidige katheterablatie technieken, zullen nieuwe medicijnen, onder andere ‘upstream therapy’, hier een belangrijke rol in hebben.

